[Cannabis and urine samples]

Article *in* Tidsskrift for Den norske legeforening · March 2011

DOI: 10.4045/tidsskr.09.1111 · Source: PubMed

1 author:



Andreas Austgulen Westin
St. Olavs Hospital

Cannabis og urinprøver

Sammendrag

Bakgrunn. Det spørres ofte om hvor lenge man kan påvise cannabinoider i urin etter avsluttet inntak av hasj eller marihuana. Her gjennomgås medisinsk litteratur for å belyse de viktigste aspektene vedrørende utskilling og påvisning av cannabinoider samt hvordan funnene best skal fortolkes.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk med en skjønnsmessig seleksjon av relevant litteratur om cannabinoiders farmakokinetikk og utskilling i urin samt forfatterens egen erfaring med fortolkning av rusmiddelanalyser.

Resultater. Cannabisbrukere identifiseres som regel ved påvisning av tetrahydrocannabinolsyre (THC-syre) i urin. Påvisningsperioden etter avsluttet inntak varierer fra noen dager til tre måneder, avhengig av inntakets omfang. For å kunne skille nye inntak fra tidligere må konsentrasjonene av THC-syre måles kvantitativt og ses i sammenheng med urinens fortynningsgrad og tidsforløpet. Informasjon om prøvegivers bruksmønster og om hvilke sanksjoner han/hun risikerer ved nytt inntak, kan være med på å påvirke hvordan prøvesvarene fortolkes.

Fortolkning. Å identifisere nytt inntak av cannabis kan være vanskelig hos personer med kronisk bruk. Den mest presise fortolkningen oppnås gjennom en god dialog mellom prøvegiver, kliniker og klinisk farmakolog.

> Se også side 560

Andreas Austgulen Westin
andreas.westin@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
7006 Trondheim

Urinprøver benyttes i stadig økende omfang for å avdekke inntak av rusmidler. I Norge rekvireres det største volumet av slike prøver fra kriminalomsorgen (fengsel og friomsorg), sosialtjeneste/barnevern og fra oppfølging av rusmisbrukere under behandling. Rusmiddelanalyser i urin gjøres også som ledd i politietterforskning, for eksempel i trafikksaker, overgrepssaker og ved obduksjon etter unaturlige dødsfall. Innenfor idretten inngår rusmiddelanalyser i dopingundersøkelser. Rusmiddeltesting innenfor arbeidslivet har i Norge – i motsetning til i USA – vært lite brukt, men trenden er økende bruk av testing.

Cannabis, og da først og fremst hasj, har lenge vært – og er fortsatt – det mest brukte illegale narkotiske stoffet i Norge (1). Som resultat av stoffets utstrakte bruk og relativt lange påvisningstid er cannabis også det rusmidlet man oftest finner ved rusmiddelanalyser. Fortolkning av prøvesvarene krever at man kjenner til både rusmidlets farmakokinetikk og analysemetodenes yteevne.

I denne artikkelen presenteres en oversikt over hva som skjer rent farmakokinetisk når cannabis røykes. De viktigste momentene vedrørende fortolkning av urinprøver vil også bli presentert.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk i Medline og Embase, med skjønnsmessig seleksjon av relevant litteratur om cannabinoiders farmakokinetikk og utskilling i urin samt forfatterens egen erfaring med fortolkning av rusmiddelanalyser.

Cannabisplantens bestanddeler

Cannabisplanten inneholder svært mange forskjellige kjemiske substanser, over 500 er beskrevet til nå (2). Blant disse finnes det en gruppe kjemisk beslektede stoffer som *kun* forekommer i cannabisplanten, kalt cannabinoider, til nå 66 i tallet (3). Mest kjent blant disse er Δ^9-tetrahydrocannabinol (THC), som også er plantens viktigste psykoaktive komponent. Mengden THC i cannabisplanten er normalt 0–10 %, avhengig av planteart, tidspunkt i plantens livssyklus og måten planten dyrkes på (4). I den senere tid har man imidlertid sett selektiv fremavling av arter med svært høyt innhold av THC, oppimot 20 % eller mer (5, 6).

De øvrige cannabinoidene er mindre studert enn THC, men man vet at flere av disse utøver farmakologisk aktivitet (7) og kan modulere effekten av THC (8). Det farmakologiske bildet kompliseres ytterligere av at over 2 000 ulike forbindelser kan dannes ved pyrolyse når cannabis røykes. Detaljer om de ulike cannabinoidenes farmakodynamikk og -kinetikk er beskrevet i annen litteratur (3, 7). Denne artikkelen tar for seg de cannabinoidene som er viktigst i forbindelse med rusmiddeltesting, det vil si THC og dens primære metabolitt, THC-syre.

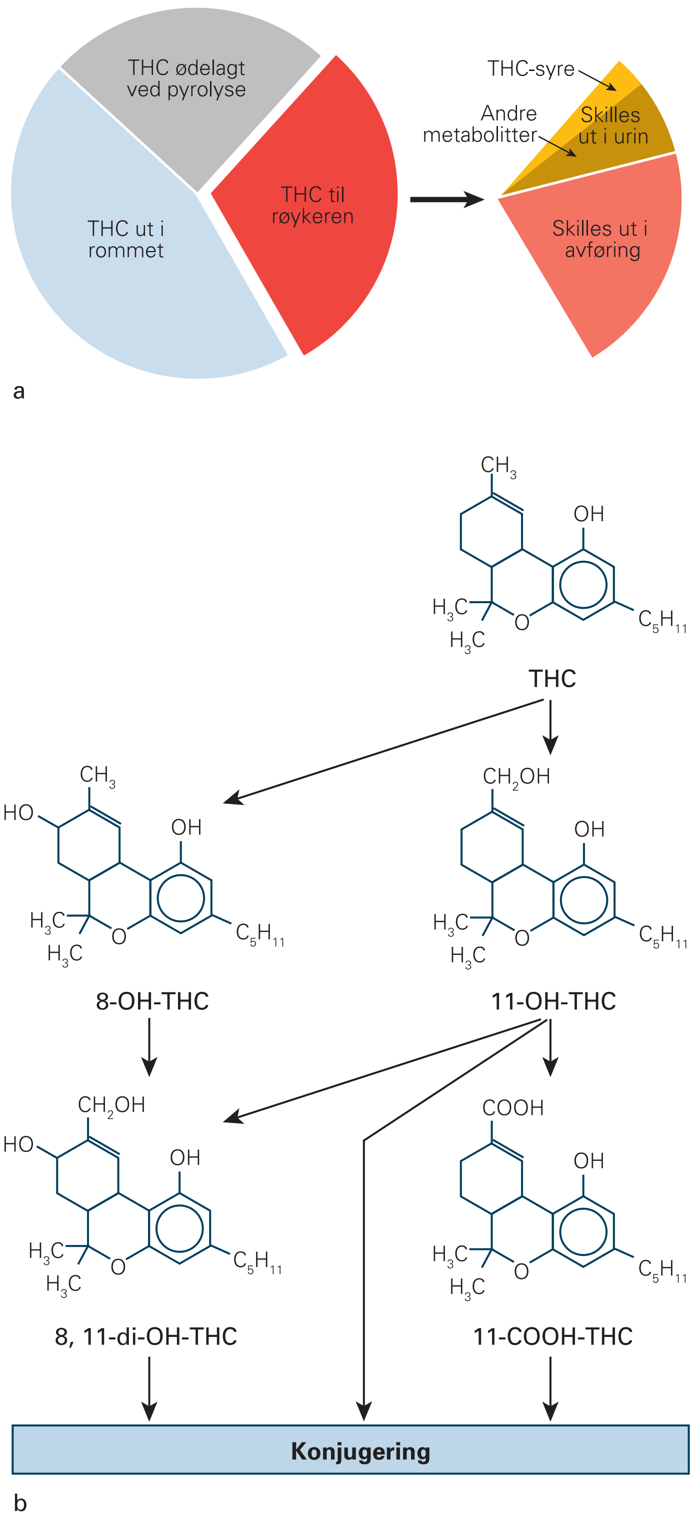
Absorpsjon og distribusjon

Cannabis inntas vanligvis ved at hasj eller marihuana blandes med tobakk, rulles i sigaretter (joints) og røykes. Absorpsjonen av THC ved røyking er avhengig av røykerens teknikk og påvirkes blant annet av hvor dypt og hvor lenge det inhaleres (9). Ved røyking av cannabissigaretter er det estimert at omtrent en tredel av den totale THC-mengden trekkes inn av røykeren, mens resten ødelegges ved pyrolyse eller går ut i omgivelsene (fig 1a) (10). I lungene absorberes THC raskt fra røyken over i blodbanen. Konsentrasjonsprofilen i blod, illustrert i et tidligere nummer av Tidsskriftet (11), består av et konsentrasjonsmaksimum etter ca. ti minutter, etterfulgt av et fall innen en time (12). Det raske fallet skyldes blant annet THCs høye fettløselighet og proteinbindingsgrad, som gir rask distribusjon over i vev som lunge, hjerte, hjerne og lever (7). Ingen kjente transportmekanismer eller barrierer påvirker vevsfordelingen (3).

Cannabis kan også inntas peroralt, for eksempel ved tilsetting av hasj eller marihuana i bakverk eller andre matvarer, eller

Hovedbudskap

- THC-syre kan påvises i urin i noen dager til tre måneder etter avsluttet cannabisbruk
- Påvisningstiden er avhengig av bruksmønsteret
- Fortolkning vedrørende nye inntak kan være vanskelig hos personer med kronisk cannabisbruk



Figur 1 *Hva skjer med THC under og etter røyking?*
a) Under røyking av en marihuanasigarett vil 20–37 % av THC-mengden tas opp systemisk, 40–50 % går ut i rommet og 23–30 % ødelegges ved pyrolyse (10). Fra røykeren vil THC skilles ut hovedsaklig som metabolitter, 20–35 % i urin og 65–80 % i avføring (3). Andelen i urin består igjen av ca. 20 % THC-syre og 80 % andre THC-metabolitter (9). I praksis gjenfinnes derfor mindre enn 1 % av den opprinnelige THC-mengden fra sigaretten før røyking som THC-syre i urin (7).
b) De viktigste metabolismeveiene fra THC (7). I avføring er 11-OH-THC den dominerende metabolitten. I urin er 11-COOH-THC (THC-syre) dominerende. I urin er nesten all THC-syre konjugert (bundet til glukuronid) (7)

ved inntak av legemidler inneholdende syntetisk THC (13). Degradering av THC i magesekken, variabel absorpsjon fra tarm og uttalt metabolisme på vei gjennom tarmvegg og lever (førstepassasjemetabolisme) gjør biotilgjengeligheten ved peroralt inntak lav (ca. 6 %). Konsentrasjonskurven i blod er lavere og flatere enn ved røyking, og det kan gå flere timer mellom inntaket og konsentrasjonsmaksimum (7). Forholdet mellom THC-metabolittene er også ulikt det man ser etter administrasjon ved røyking (3, 7).

Metabolisme

I kroppen metaboliseres THC hovedsakelig i lever og i en totrinns prosess som i grove trekk er lik den man ser for mange andre legemidler og rusmidler (14). I første trinn blir THC-molekylet oksidert og hydroksylert til molekyler som er mer vannløselige og reaktive enn modersubstansen (fig 1b). Reaksjonene katalyseres av cytokrom P450-enzymene CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (7). I neste trinn konjugeres metabolittene, først og fremst med glukuronsyre. Dette fører til ytterligere økt vannløselighet (7).

De viktigste metabolismeveiene fra THC er vist i figur 1b. Det finnes imidlertid flere metabolismeveier enn de som er vist: over 100 THC-metabolitter er beskrevet (3).

Utskilling

Etter et enkelt cannabisinntak vil 80–90 % av inntatt THC være borte fra kroppen i løpet av fem dager (7). Den største andelen skilles ut i feces (65–80 %), mens en mindre mengde (20–35 %) skilles ut i urin (fig 1a) (3). Avføring er lite egnet som testmatrise for rusmiddelanalyser og vil derfor ikke bli videre omtalt her.

På grunn av dens høye fettløselighet og reabsorpsjon i nyretubuli forekommer THC kun i lave konsentrasjoner i urin. Den dominerende metabolitten i urin er THC-syre (11-COOH-THC), som regel konjugert med glukuronsyre (fig 1b) (7). Dette er derfor den viktigste metabolitten i forbindelse med rusmiddelanalyser.

Rusmiddeltesting – retningslinjer og metoder

Generelt foregår rusmiddeltesting i urin i et totrinns system, der den første analysen, kalt screeninganalyse, skal ha høy sensitivitet for å identifisere presumptivt positive prøver og den andre analysen, kalt bekreftende analyse, skal ha høy spesifisitet for å eliminere de falskt positive prøveresultatene fra screeninganalysen (15). I Norge er det i dag et krav at alle prøver der analysesvar kan danne grunnlag for alvorlige sanksjoner (for eksempel tap av behandlingstilbud, botilbud, samværsrett, skoletilbud eller arbeidsmulighet) skal gjennomføres i et slikt totrinns system (16). I øvrige tilfeller (diagnostikk og behandling, for eksempel ved intoksikasjon) kreves ikke bekreftende analyser (17).

Analysemetodene som anvendes for å påvise cannabinoider i urin skiller seg grovt sett i to: de immunologiske og de kromatografiske. Immunologiske metoder, deriblant hurtigtester, baserer seg på antigen-antistoff-bindinger mellom testreagenset og THC-syre og strukturelt beslektede cannabinoider i urinprøven (15). Analysene kan som regel gjennomføres med enkelt utstyr og uten spesiell bearbeiding av prøven på forhånd, hvilket gir rask svartid og lave analysekostnader. Den viktigste svakheten med immunologiske metoder er faren for kryssreaksjoner med andre stoffer og dermed falskt positive analysesvar (15, 18, 19). Hurtigtester gir dessuten begrenset mulighet til å vurdere nye inntak, siden svaret oppgis kvalitativt (positivt/negativt).

Kromatografiske metoder er i dag gullstandard for påvisning av THC-syre (og mange andre rusmidler) i urin. Disse metodene har høy spesifisitet og er derfor velegnede som bekreftende analyser. Ulempen med kromatografiske metoder er at de er tid- og ressurskrevende. De utføres i Norge kun ved farmakologiske laboratorier.

Påvisningstid i urin

Hvor lenge THC-syre kan påvises i urin etter avsluttet inntak avgjøres i hovedsak av to faktorer. Den første er analysemetodens påvisningsgrense, det vil si hvor høy konsentrasjon som må til for å gi positivt utslag. Siden konsentrasjonene av THC-syre i urin faller relativt langsomt etter avsluttet inntak (11), vil metodene med lav påvisningsgrense kunne påvise THC-syre i betydelig lengre tid enn dem med høy påvisningsgrense. Den andre faktoren, minst like viktig som den første, er hvor omfattende cannabisinntaket har vært forut for prøvetakingen. Ved kronisk bruk akkumuleres cannabinoider i såkalt dype kompartments, først og fremst fettvev. På grunn av langsom frigjøring derfra kan eliminasjonstiden etter avsluttet kronisk bruk være lang, ofte i størrelsesorden én måned (20–24), men helt opp til tre måneder er observert (20, 25–28). Tabell 1 gir en oversikt over påvisningstider for THC-syre i urinprøver, basert på cannabisinntaket forut for prøvetakingen.

Justering for kreatinin

Konsentrasjonen av THC-syre i urin påvirkes ikke bare av den mengden THC-syre som skilles ut, men også av det totale urinvolumet. Mengden urin som produseres kan variere uavhengig av THC-utskillingen, som foregår relativt konstant. I praksis betyr dette at dersom urinvolumet dobles, for eksempel ved stort væskeinntak, vil konsentrasjonen av THC-syre i urin halveres, og omvendt. Disse svingningene i THC-konsentrasjon i urin kan gi fortolkningsproblemer når man følger prøver fra samme individ over tid. Derfor måles konsentrasjonen av kreatinin i urinprøvene som et indirekte mål på urinens fortynningsgrad. Ved å dividere den målte konsentrasjonen av THC-syre med konsentrasjonen av kreatinin i samme prøve (ramme 1), reduseres variasjonene forårsaket av urinens fortynningsgrad. Nytten av å tolke slik

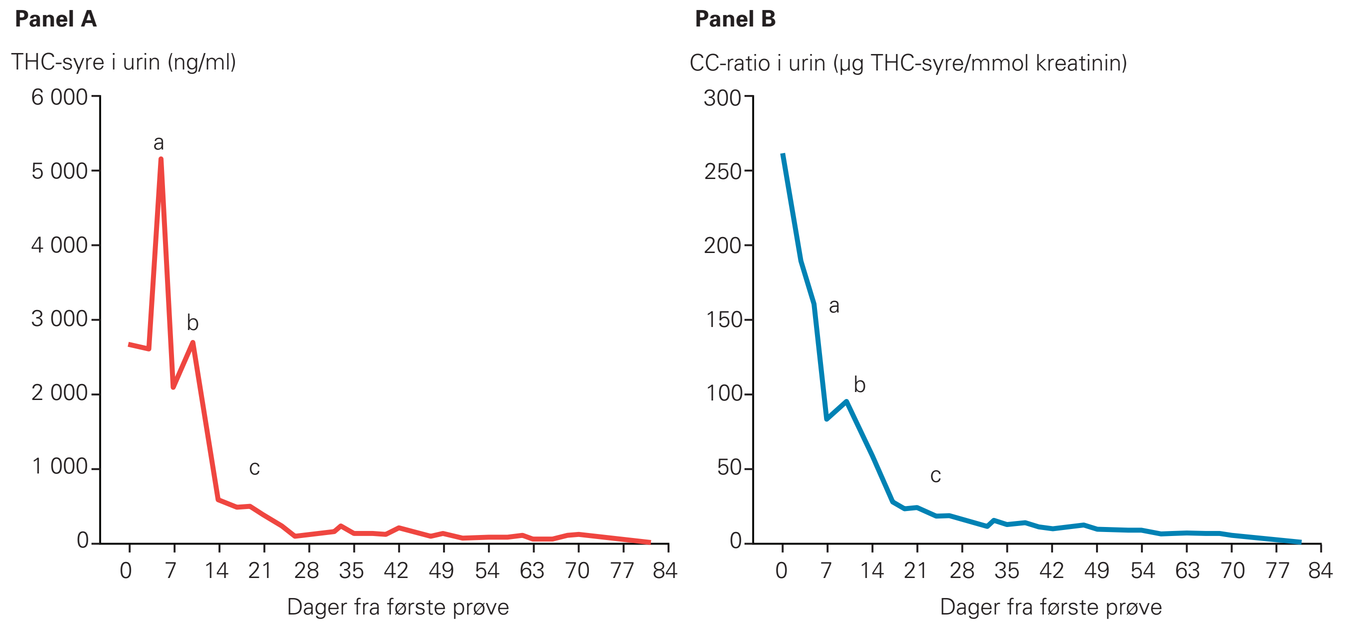
Tabell 1 Påvisningstider for THC-syre i urin. Tabellen viser hvor lenge THC-syre kan påvises i urin etter avsluttet inntak av cannabis (18, 20, 24–28, og egne upubliserte data). De angitte tidene forutsetter bruk av ca. 20 ng/ml som påvisningsgrense for THC-syre

Inntakets omfang	Påvisningstid
Enkeltinntak	Inntil 1 uke
Moderat bruk (inntil fire dager/uke)	1–2 uker
Kronisk, daglig bruk	4–6 uker
Kronisk, daglig bruk – ekstremtilfeller	Inntil 3 måneder

Ramme 1

Beregning av kreatininjustert verdi (CC-ratio)

$$\frac{\text{THC-syre i urin (ng/ml)}}{\text{Kreatinin i urin (mmol/l)}} = \text{CC-ratio } (\mu\text{g/mmol})$$



Figur 2 *Utskilling av THC-syre i urin etter kronisk cannabisbruk. Et reelt eksempel fra vårt laboratorium, der en pasient ble rusmiddeltestet over tid i forbindelse med avrusning etter omfattende bruk av cannabis. Panel A viser forløpet av absoluttkonsentrasjonene av THC-syre i urin, mens Panel B viser de samme verdiene etter justering for kreatininkonsentrasjon i hver enkelt prøve. Flere viktige momenter er illustrert: En tilsynelatende konsentrasjonsstigning av THC-syre i Panel A (merket med bokstaven a) viser seg etter kreatininjustering (Panel B) ikke å være en reell stigning. En annen konsentrasjonstopp av THC-syre (merket med bokstaven b) vedvarer også etter kreatininjustering, og kan (men må ikke nødvendigvis) være uttrykk for nytt inntak. Illustrert er også den typiske tofasiske konsentrasjonsprofilen for THC-syre i urin. Etter omfattende cannabisbruk kan «halen» i slutten av et slikt inntak (merket med bokstav c) være lang og til dels fluktuerende*

kreatininjusterte verdier heller enn absolutte konsentrasjoner av THC-syre er vist i flere publikasjoner (25, 29) og er også illustrert i figur 2, der man ser at en tilsynelatende stigning i konsentrasjonen av THC-syre i realiteten viser seg å være en fallende verdi.

Nytt inntak eller ikke?

Ved rusmiddeltesting kan konsekvensene av andre positive prøver være betydelig strengere enn for den første. Mens første forseelse ofte resulterer i en advarsel, kan den neste resultere i at prøvegiver for eksempel stenges ute fra et behandlingsopplegg eller en arbeidsplass. Det er derfor viktig å være klar over fallgruvene i fortolkningen vedrørende nytt inntak av cannabis. For det første må man være kjent med hvor lenge THC-syre kan påvises i urin etter avsluttet inntak (tab 1). For det andre må man være oppmerksom på at økte konsentrasjoner av THC-syre i urin – til og med en positiv prøve levert etter en negativ – ikke nødvendigvis er ensbetydende med nytt inntak. Dersom den første prøven var mindre konsentrert (lav kreatinin) og den neste konsentrert (høy kreatinin), kan en THC-syrekonsentrasjon under påvisningsgrensen i den første prøven ha nådd opp i påvisbart område i den neste. Vurderinger vedrørende nye inntak forutsetter derfor at de målte konsentrasjonene av THC-syre og kreatinin ses i sammenheng med hverandre og i sammenheng med tidsforløpet.

Det er utviklet flere modeller for å identifisere nye inntak av cannabis på grunnlag av kreatininjusterte konsentrasjoner av THC-syre (heretter kalt CC-ratio) i urin (30–32). Utfordringen er å skille mellom sporadisk og kronisk bruk. Mens personer med sporadisk bruk forventes å avgi rene urinprøver etter noen dager, kan det for personer med kronisk bruk ta mange uker (tab 1). Uten kjennskap til prøvegivers bruksmønster kan det være vanskelig å plassere beslutningsgrensen for konklusjon om nytt inntak.

Alle validerte fortolkningsmodeller er utviklet for og testet på personer med sporadisk bruk (30–32). Én foreslått modell krever at CC-ratio må stige med minst 50 % i løpet av en uke for at man skal konkludere med nytt inntak (30). En annen modell sier at et fall på mindre enn 50 % i løpet av et døgn tilsier nytt inntak (31, 32). Den siste har størst presisjon av de to, men gir flere falskt positive vurderinger enn den første. Eventuelle sanksjoners alvorlighetsgrad bør derfor være med på å avgjøre hvilken fortolkningsmodell man velger (31).

For kroniske brukere finnes ingen validerte fortolkningsmodeller, og vurderinger om nytt inntak gjøres ofte på grunnlag av det visuelle inntrykket av konsentrasjonsprofilen, som vist i figur 2. Kroniske brukere som slutter å innta cannabis, får ofte initialt et relativt hurtig konsentrasjonsfall i urin, der CC-ratio som regel halveres på under en uke. Når CC-ratio kommer ned i lavere verdier (som regel under 20), flater kurven ofte ut, og verdiene kan fluktuere noe (fig 2). Fortolkning av en økning i CC-ratio i denne siste fasen må gjøres med forsiktighet. Det mest absolutte kriteriet man har å forholde seg til her er den totale påvisningstiden (tab 1). Påvisning over to måneder fra avsluttet inntak er sjelden, selv hos kroniske brukere, og påvisning over tre måneder er til forfatterens kjennskap ikke beskrevet i medisinsk litteratur.

Som det fremgår av denne oversikten, kan fortolkning av urinprøver med tanke på nye inntak av cannabis være vanskelig. Informasjon om bruksmønster og om hvilke sanksjoner prøvegiver risikerer ved nytt inntak, kan være med på å påvirke hvordan prøven fortolkes. Den beste vurderingen oppnås derfor gjennom en god dialog mellom prøvegiver, kliniker og klinisk farmakolog.

Takk til Olav Spigset for nyttige kommentarer.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren er ansatt ved en avdeling som utfører rusmiddelanalyser.

Litteratur

1. Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS). Rusmidler i Norge 2008. Oslo: SIRUS, 2009: 119–22.
2. ElSohly MA. Chemical constituents of cannabis. I: Grotenhermen F, Russo E, red. Cannabis and cannabinoids – Pharmacology, toxicology and therapeutic potential. New York, NY: The Haworth Integrative Healing Press, 2002: 27–35.
3. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 327–60.
4. Gahlinger P. Marijuana. I: Gahlinger P, red. Illegal drugs – A complete guide to their history, chemistry, use, and abuse. London: First Plume Printing, 2004: 319–36.
5. Potter DJ, Clark P, Brown MB. Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. J Forensic Sci 2008; 53: 90–4.
6. Pijlman FT, Rigter SM, Hoek J et al. Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. Addict Biol 2005; 10: 171–80.
7. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. Handb Exp Pharmacol 2005; nr.168: 657–90.
8. Malone DT, Jongejan D, Taylor DA. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. Pharmacol Biochem Behav 2009; 93: 91–6.
9. Huestis MA, Cone EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol in humans. Ther Drug Monit 1998; 20: 570–6.
10. Perez-Reyes M. Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. NIDA Res Monogr 1990; 99: 42–62.
11. Westin AA, Slørdal L. Passiv røyking av cannabis – hva skal vi tro? Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 109–13.
12. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. J Anal Toxicol 1992; 16: 276–82.
13. Khiabani HZ, Mørland J. Cannabis og cannabinoider som legemidler. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 579–82.
14. Spigset O, Slørdal L. Grunnleggende farmakokinetikk – eliminasjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1181–2.
15. Grauwiler SB, Drewe J, Scholer A. Sensitivity and specificity of urinary cannabinoid detection with two immunoassays after controlled oral administration of cannabinoids to humans. Ther Drug Monit 2008; 30: 530–5.
16. Sosial- og helsedirektoratet. Kvalitetskrav til rutiner for rusmiddeltesting hvor positivt analysesvar kan danne grunnlag for iverksetting av alvorlige sanksjoner. Rundskriv IS-14/2002.
17. Sosial- og helsedirektoratet. Kvalitetsrutiner ved rusmiddeltesting av prøver i medisinsk sammenheng (behandling og diagnostikk). Rundskriv IS-13/2002.
18. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc 2008; 83: 66–76.
19. Espnes KA, Spigset O, Delaveris GJ et al. Bruk av hurtigtester for påvisning av rusmidler i urin. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2257–60.
20. Ellis GM Jr, Mann MA, Judson BA et al. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 572–8.
21. Dackis CA, Pottash AL, Annitto W et al. Persistence of urinary marijuana levels after supervised abstinence. Am J Psychiatry 1982; 139: 1196–8.
22. Swatek R. Marijuana use: persistence and urinary elimination. J Subst Abuse Treat 1984; 1: 265–70.
23. Johansson E, Halldin MM. Urinary excretion half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol-7-oic acid in heavy marijuana users after smoking. J Anal Toxicol 1989; 13: 218–23.
24. Smith-Kielland A, Skuterud B, Mørland J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. J Anal Toxicol 1999; 23: 323–32.
25. Lafolie P, Beck O, Blennow G et al. Importance of creatinine analyses of urine when screening for abused drugs. Clin Chem 1991; 37: 1927–31.
26. Kielland KB. Urinutskillelse av cannabismetabolitter. Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 1585–6.
27. Smith-Kielland A. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol: a case with an apparent long terminal half-life. Scand J Clin Lab Invest 2006; 66: 169–71.
28. Westin AA, Huestis MA, Aarstad K et al. Short communication: Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-Delta(9)-tetrahydrocannabinol in a pregnant woman following heavy, chronic cannabis use. J Anal Toxicol 2009; 33: 610–4.
29. Bell R, Taylor EH, Ackerman B et al. Interpretation of urine quantitative 11-nor-delta-9 tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid to determine abstinence from marijuana smoking. J Toxicol Clin Toxicol 1989; 27: 109–15.
30. Manno JE, Ferslew KE, Manno BR. Urine excretion patterns of cannabinoids and the clinical application of the EMIT-d.a.u. cannabinoid urine assay for substance abuse treatment. I: Agurell S, Dewey WL, Willette RE, red. The cannabinoids: Chemical, pharmacologic, and therapeutic aspects. Orlando, FL: Harcourt Brace Jonanovich, 1984: 281–90.
31. Huestis MA, Cone EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. J Anal Toxicol 1998; 22: 445–54.
32. Smith ML, Barnes AJ, Huestis MA. Identifying new cannabis use with urine creatinine-normalized THCCOOH concentrations and time intervals between specimen collections. J Anal Toxicol 2009; 33: 185–9.

Mottatt 15.9. 2009, første revisjon innsendt 22.3. 2010, godkjent 11.11. 2010. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.